Tierexperimentelle Untersuchungen über das Verhalten der spezifisch bestimmten Blutglucose und der Restreduktion im Insulinkoma

Gerta Haas geb. Karehnke

1962

AUS DER II. MED. KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel

Tierexperimentelle Untersuchungen über das Verhalten der spezifisch bestimmten Blutglucose und der Restreduktion im Insulinkoma

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gerta Haas geb. Karehnke
aus Danzig

München 1962

A. Schubert, München 5, Corneliusstr. 21 · Telefon 221777

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Professor Dr. F. ERBSLÖH
Correferent:	Professor Dr. Dr. G. BODECHTEL
Dekan:	Professor Dr. A. HERRMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 6.11.1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MEINEN ELTERN

IN DANKBARKEIT ZUGEEIGNET

Schon vor über vierzig Jahren wurde die toxische Hypoglykämie bei lebergeschädigten Hunden als glykoprive Intoxikation von FISCHLER beschrieben. Doch wurde das hypoglykämische Koma erst im eigentlichen Sinne klinisch bedeutsam, seitdem es eine systematische Insulintherapie gibt. Dieses trotz seiner außerordentlichen Vielseitigkeit durchaus umschriebene Krankheitsbild warf jedoch Probleme auf, die bis heute noch als ungeklärt gelten müssen. Wurden doch klinisch einerseits ganz milde Verlaufsformen der Unsulinhypoglykämie trotz tiefster Blutzuckerwerte beobachtet und andererseits schwerste Komata bei relativ hohen HAGEDORN°-JENSEN-Werten im Blut. RABINOWITSCH und PETERS konnten z.B. einen jungen Diabetiker beobachten, der während sechs Stunden bei einem Blutzucker von Null keinerlei Störungen aufwies. Hier ergibt sich die Frage nach den Reaktions- bzw. Regulationsmechanismen, die einen deletären Zusammenbruch des auf Glucosezufuhr angewiesenen Hirnstoffwechsels in der Hypoglykämie verhüten oder hinausschieben.

Man hat sich vorgestellt, daß die Geschwindigkeit des Blutzuckersturzes (BODECHTEL), die Höhe des Rest-Blutzuckerspiegels und der hepatogenen Zuckermobilisation infolge der reaktiven Adrenalinausschüttung im Beginn des hypoglykämischen Syndroms, schließlich auch Umschaltungen der intracerebralen Stoffwechselabläufe (ERBSLÖH) den klinischen Schweregrad der cerebralen Hypoglykämiefolgen mitbestimmen. GEIGER und Mitarbeiter haben tatsächlich mit Hilfe der Bestimmung radioaktiv markierter Metaboliten des Kohlenhydratstoffwechsels im Gehirn derartige Umschaltungen nachweisen können. Knauff und Mitarbeiter haben an der BODECHTELschen Klinik am Beispiel der experimentellen Insulinhypoglykämie den Einsatz aus hirneigenen Eiweißkörpern stammender Aminosäuren als Substrat der intracerebralen Verbrennung nachgewiesen.

Das Problem der Relation des Blutzuckerspiegels in der Hypoglykämie zum Hirnstoffwechsel einerseits und zum klinischen Syndrom andererseits ist aber erst einer exakten Beurteilung zugängig, seitdem aus Amerika eine sehr zuverlässige Methode zur Bestimmung der "wahren" Glukose durch die für die d(+)Glukose spezifische Glukoseoxydase zu uns gekommen ist. Jetzt kann man unterscheiden zwischen der "wahren" Glukose und der mit der bis heute üblichen Methode nach HAGEDORN-JENSEN bestimmten Summe aus "wahrer" Glukose und anderen im Blute enthaltenen Substanzen, die ebenfalls reduzierend wirken und deshalb unter dem Begriff der sogenannten "Restreduktion" zusammengefaßt werden. Unser Arbeitskreis (BAUMGARTEN, SCHRADER, KIEHLMANN) entdeckte bei Insulinkomapatienten der psychiatrischen Klinik in München erstmalig ein Ansteigen dieser sogenannten Restreduktion im Insulinkoma. Es war deshalb naheliegend, diese

Befunde unter konstanten Bedingungen im Kaninchenversuch zu reproduzieren, wobei folgende Fragen zu klären waren:

1. Wie tief sinkt der Blutzucker auf bestimmte Insulingaben.
2. Bestehen evtl. Gesetzmäßigkeiten zwischen dem Verhalten von Glukose und Restreduktion.
3. Sind in der Restreduktion Substanzen enthalten, die - wenigstens in gewissem Umfang - die Glukose im Gehirnstoffwechsel vertreten können.

METHODIK

Für die Durchführung der im folgenden beschriebenen Untersuchungen wurde Blut aus der Vene eines Kaninchenohres bzw. deren Anastomose gewonnen. Das betreffende Gefäß wurde mittels einer Rasierklinge eingeritzt und das Blut mit einer 0,1 ml Pipette abpipettiert. Die Blutentnahmen erfolgten bis zum Beginn der ersten Krämpfe ein Mal stündlich, dann jede halbe Stunde. Es wurde angestrebt, das Koma möglichst 2 1/2 - 3 Stunden aufrechtzuerhalten, dann erst erfolgten die Glukoseinjektionen (15 ccm Ringerlösung + 15 ccm 15 %iger Glukoselösung). Die Insulindosis betrug pro kg Körpergewicht 6 Einheiten; Depot-Insulin "Hoechst" klar wurde in die Hinterkeule intramuskulär injiziert. Vor Beginn der Insulininjektionen leiteten zwei Nüchternblutentnahmen jede Versuchsreihe ein. Folgende Bestimmungsmethoden, deren Prinzip kurz beschrieben wird, kamen zur Anwendung:

Das Verfahren nach Hagedorn-Jensen beruht auf der reduzierenden Eigenschaft der Zucker, erfaßt also außer der Glukose noch andere im Blut vorkommende Zucker sowie sonstige reduzierende Stoffe. In zwei Reagenzgläser werden nacheinander je 1 ccm n. NaOH und je 5 ccm einer verdünnten Zinksulfatlösung gebracht. 0,1 ml Blut wird in diese kolloidale Zinkhydratlösung gegeben. Das zweite Reagenzglas dient zur Kontrolle (Leerwert). Darauf stellt man die Reagenzgläser für drei Minuten in ein siedendes Wasserbad. Nach weiteren drei Minuten wird der Inhalt durch angefeuchtete Wattefilter in Bechergläser abfiltriert, bis das Filtrat vollkommen klar ist. Nach dem Nachwaschen der Filter mit 2 Mal 3 ccm destilliertem Wasser bringt man in jedes Glas je zwei ccm (genau abgemessener) Ferricyanidlösung, stellt sie 15 Minuten lang in ein siedendes Wasserbad und fügt nach kurzem Abkühlen 2 ccm eines Gemisches aus Zinksulfatkochsalzlösung plus Kalium-Jodidlösung, 2 ccm Essigsäurelösung und 2 ccm Stärkelösung hinzu. Dann erfolgt die Titration mit Natriumthiosulfat und die Berechnung nach der Blutzuckertabelle.

Die enzymatische Blutzuckerbestimmung beruht auf folgendem Prinzip: Das Enzym Glukoseoxydase katalysiert die Oxydation von ß-d(+)Glukose zum Glukonolacton, das dann weiter mit Wasser zu Gluconsäure reagiert. Da die Reaktion quantitativ abläuft und für die d(+)Glukose spezifisch ist, handelt es sich

um eine Bestimmungsmethode der "wahren" Glukose. Zuvor erfolgt die Enteiweißung. In ein Zentrifugenglas werden nacheinander pipettiert:

0,4 ml destilliertes Wasser, ca. 200 mg Kaliumfluorid enthaltend;
0,1 ml Blut (Pipette wird durch mehrmaliges Aufziehen und Ausblasen gespült);
0,5 ml Perchlorsäure (5 ml 70 %ige Perchlorsäure mit Aqua dest. ad 100 ml verdünnt).

Nach dem Vermischen wird jedes Glas 5-10 Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert und von dem Überstand 0,2 ml in einem trockenden Reagenzglas zum Test eingesetzt. Zu jeder Versuchsreihe werden ein Reagenzien-Blindwert und zwei Glukose-Standardwerte angefertigt. In das Teströhrchen werden nacheinander pipettiert:

Reagenzien-Blindwert: 5,0 ml Glukosereagenz
0,2 ml destilliertes Wasser

Glukose-Standardwert: 5,0 ml Glukosereagenz
0,2 ml Glukose-Standardlösung

Probe zur Messung der "wahren" Glukose im Blut:
5,0 ml Glukosereagenz
0,2 ml Überstand nach Enteiweißung

Der Inhalt der einzelnen Röhrchen wird gut vermischt, 35 Minuten bei Raumtemperatur stehen gelassen und die Exstinktionsdifferenz zwischen Probe (bzw. Glukose-Standardlösung) und dem Reagenzien-Blindwert in 10 mm Küvetten bei einer Wellenlänge von 436 m gemessen. Um den Glukosegehalt in ml zu erhalten, wird die Messung auf die Exstinktion der Glukose-Standardlösung bezogen. Sämtliche Reagenzien wurden dem Biochemica Test Boehringer (GMBH) Mannheim entnommen. Die Herstellung des Glukosereagenz erfolgt folgendermaßen: Das in einem Lupulenbeutel befindliche Puffer-Enzym-Gemisch (0,12 ml Phosphatpuffer ph 7; 10 O/ml Peroxydase; 250 O/ml Glukoseoxydase wird mit 100 ml Aqua dest. gelöst. Unter gutem Rühren wird die Lösung chromogen (5mg/ml o-Dianisidin in 1ml Azeton gelöst) eingetragen, im Meßzylinder ad 150ml mit Aqua dest. aufgefüllt, in eine braune Glasstopfenflasche gegeben und durch Umschwenken gemischt. Das nun fertige Glukosereagenz wird für mindestens eine Stunde vor Gebrauch im Kühlschrank aufbewahrt.

Um die durch die genannten Methoden erhaltenen Blutzuckerwerte zu kontrollieren, wurde bei drei Tierexperimenten von der letzten Blutentnahme je ein Papierchromatogramm angefertigt. In bereits beschriebener Weise werden mindestens 5ml Blut gewonnen und dieses 10-15 Minuten lang mit 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Das Serum wird abpipettiert und im Verhältnis 1:4 mit Azeton enteiweißt. Der Überstand wird eingeengt und die zurückgebliebene Trokkensubstanz mit Aqua dest. gelöst. Auf je zwei Papierchromatogramme werden

0,05ml und 0,1ml des Überstandes aufgetragen. Hierauf erfolgt die aufsteigende Papierchromatographie mit dem von Dörfel angegebenen Lösungsmittelsystem Pyridin-Acetessigester-Aqua dest. 11:40:6. Die Lokalisation der Glukose wird durch Testflecken bestimmt (20 Glukose plus 1,00ml Aqua dest.). Das bis zur Geruchlosigkeit bei Zimmertemperatur getrocknete Chromatogramm wird von beiden Seiten mit dem Farbreagenz besprüht (n/10 $AgNO_3$-Lösung, NH_3-Lösung, 2n NaOH 1:1:2), bis es gut feucht ist. Sodann erfolgt die Färbung durch H_2O-Dampf von 100°C bis zur deutlichen Fleckenzeichnung und die Fixierung mit 15-%igen Na-Thiosulfat (1-5 Minuten). Anschließend wird das Chromatogramm 2-3 Stunden im fließenden Wasserbad gewässert und wieder bei Zimmertemperatur getrocknet. Die entsprechenden Glukosebereiche werden mit Aqua bidest. eluiert und die gewonnenen Lösungen bis zur Trockensubstanz eingeengt. Dann erfolgt die Untersuchung des Glukosegehaltes nach HAGEDORN-JENSEN und die Bestimmung mit der Glukoseoxydase. Für alle drei beschriebenen Methoden wurden stets Doppelwerte angefertigt.

Wie bereits erwähnt, erfaßt die Blutzuckerbestimmungsmethode nach Hagedorn-Jensen alle reduzierenden Substanzen. Da bekanntlich die Bestimmung mit der Glukoseoxydase für die d(+)Glukose spezifisch ist, wurde sowohl der "wahre" Glukosegehalt als auch die Differenz dieser beiden Nachweismethoden, die sogenannte Restreduktion, und ihr Verhalten im Koma bestimmt. Zur Kontrolle der mit der Glukoseoxydase gewonnenen Blutzuckerwerte wurde für drei Versuche dann zusätzlich die etwas umständliche, papierchromatographische Methode angewandt.

Tabelle A

Vergleichende Ergebnisse zwischen "wahrer" Glukose und Papierchromatographie

Kaninchen	Std.	Hagedorn-Jensen	"wahre" Glukose	Papierchrom.
Nr. 23	7	35mg%	2mg%	8mg%
Nr. 24	6	45mg%	3mg%	7mg%
Nr. 25	6 1/2	39mg%	7mg%	10mg%

ERGEBNISSE

Im folgenden werden die Versuchsabläufe mit Hilfe von Kurven und kurzen Beschreibungen dargestellt. Es wurde aus didaktischen Gründen darauf verzichtet, für jedes einzelne Kaninchen gesondert eine Beschreibung des Verhaltens im Versuch zu geben, da die meisten Tiere sich sehr ähnlich verhielten.

Nach der ersten Blutentnahme wurden die Tiere stets sehr schreckhaft. Sie reagierten auf die geringsten Annäherungen mit Fluchtbewegungen. Nach der Insulininjektion wurden die Kaninchen dann auffallend ruhig, was sich oft schon eine Stunde danach deutlich bemerkbar machte. Sie saßen dann oft zusammengekauert in einer Ecke ihres Käfigs und blickten teilnahmslos um sich. Das Koma wurde in allen Fällen durch ein initiales Zittern eingeleitet, das immer heftiger wurde und schließlich in regelrechte Krampfanfälle überging. Die Tiere wurden dann sehr unruhig; sie sprangen hoch, überschlugen sich und blieben wieder für Sekunden in starrer Streckstellung sämtlicher Gelenke liegen. Es wurde stets angestrebt, das Koma 1 1/2 - 2 Stunden zu erhalten. Sobald die Tiere kraftlos und erschöpft zu sein schienen oder andererseits die Krämpfe so heftig wurden, daß sie zu einer lebensbedrohlichen Situation führen konnten, wurde das Koma durch Glukoseinjektionen abgebrochen. Alle Tiere - bis auf drei Ausnahmen - erholten sich darauf sehr schnell und konnten teilweise schon nach einer viertel Stunde selbstständig Nahrung zu sich nehmen. Diejenigen Tiere, die öfter im Versuch waren, veränderten sich in ihrem Verhalten zwischen den einzelnen Versuchen. Von Mal zu Mal wurden sie teilnahmsloser und reagierten immer weniger auf Umweltreize. Auf erneute Insulininjektionen wurde das Koma bei all diesen Tieren besonders schnell erreicht, auch waren die Krämpfe in diesen Fällen weniger heftig. Ein einmaliger Versuch wurde immer ohne bleibende Schäden überstanden.

Wo wir von dieser Norm abweichende Beobachtungen machten, wurde dies in einer kurzen Legende innerhalb der nachstehenden Tabellen hervorgehoben.

Der Blutzuckersturz und die Blutzuckerdepression wurden für die Ergebnisse beider Blutzuckerbestimmungsmethoden in Prozent des Ausgangswertes angegeben; die errechneten Werte sind in der folgenden Tabelle jeweils in Klammem angegeben. Ebenfalls ist der prozentuale Anteil der "Restreduktion", die mit dem Maximalwert in Beziehung gesetzt wurde, aus den in Klammern angegebenen Zahlen ersichtlich.

Tabelle B

Tabellarische Zusammenstellung aller Versuche mit Berücksichtigung der Restreduktion.

Kaninchen	Gew. in kg	Ins. Dos.	Std.	Hag.-J.	Wahre Gl. (in mg%)	Restred.
Nr. 1	4,4		1	110 (100%)	100 (100%)	10 (25%)
			2	103 (93%)	89 (89%)	14 (35%)
		26,4	3	51 (46%)	26 (26%)	25 (63%)
			4	51 (46%)	14 (14%)	37 (93%)
			5	42 (83%)	8 (8%)	34 (85%)
			6	34 (30%)	5 (5%)	29 (73%)
	Komabeginn =		6 1/2	29 (26%)	4 (4%)	25 (63%)
			7	31 (28%)	0 (0%)	31 (78%)
			7 1/2	43 (38%)	3 (3%)	40 (100%)
			8	38 (34%)	0 (0%)	38 (95%)
Nr. 2	3,2		1	92 (100%)	85 (100%)	7 (28%)
			2	90 (98%)	74 (87%)	16 (64%)
		18	3	34 (37%)	9 (11%)	25 (100%)
	Komabeginn =		3 1/2	29 (34%)	4 (5%)	25 (100%)
			4	22 (24%)	0 (0%)	22 (88%)
			4 1/2	25 (28 %)	1,5 (2%)	23,5 (94%)
Nr. 3	3,7		1	101 (100%)	86 (100%)	15 (37%)
			2	107 (106%)	94 (109%)	13 (32%)
		22	3	22 (22%)	8 (9%)	14 (34%)
			4	31 (31%)	6 (7%)	25 (61%)
			5	24 (24%)	6 (7%)	18 (44%)
	Komabeginn =		5 1/2	27 (27%)	4 (5%)	23 (56%)
			6	22 (22%)	7,7 (9%)	14,3 (35%)
			6 1/2	44 (44%)	3 (4%)	41 (100%)
			7	38 (38%)	4 (5%)	34 (83%)
			7 1/2	40 (40%)	4 (5%)	36 (90%)
Nr. 4	4,0		1	105 (100%)	82 (100%)	23 (43%)
			2	126 (115%)	100 (122%)	26 (50%)
		24	3	66 (64%)	27 (33%)	39 (74%)
			4	62 (60%)	24 (30%)	38 (53%)
			5	44 (42%)	24 (30%)	20 (38%)
			6	40 (38%)	18 (22%)	22 (51%)
			7	39 (37%)	14 (17%)	25 (47%)

Kaninchen	Gew. in kg	Ins.Dos.	Std.	Hag.-J.	Wahre Gl. (in mg%)	Restred.
	Komabeginn =		8	17 (16%)	3 (4%)	14 (27%)
			8 1/2	28 (27%)	8 (10%)	20 (38%)
			9	35 (33%)	5 (6%)	30 (57%)
			9 1/2	25 (26%)	3 (4%)	22 (51%)
			10	57 (54%)	4 (5%)	53 (100%)
Nr. 5	3,3		1	107 (100%)	86 (100%)	21 (50%)
			2	113 (106%)	91 (106%)	22 (51%)
		19,8	3	38 (36%)	18 (21%)	20 (49%)
	Komabeginn =		4	29 (27%)	15 (17%)	14 (32%)
			4 1/2	24 (22%)	10 (12%)	14 (32%)
			5	22 (20%)	8,5 (10%)	13,5 (31%)
			5 1/2	15 (14%)	8,5 (10%)	6,5 (15%)
			6	17 (16%)	5,5 (6%)	11,5 (27%)
			6 1/2	47 (46 %	4 (5%)	43 (100%)
Nr. 6	3,7		1	89 (100%)	75 (100%)	14 (22%)
			2	105 (119%)	82 (109 %)	23 (36%)
		22,2	3	78 (88%)	14 (19%)	64 (100%)
	Komabeginn =		3 1/2	24 (28%)	11 (15%)	13 (20%)
			4	22 (27%)	5 (7%)	17 (26%)
			4 1/2	19 (22%)	4 (5%)	15 (23%)
			5	16 (19%)	2 (3%)	14 (22%)
Nr. 7	3,7		1	112 (100%)	108 (100%)	4 (7%)
			2	122 (109%)	118 (106%)	4 (7%)
		22,2	3	92 (83%)	56 (52%)	36 (68%)
			4	72 (64%)	41 (40%)	31 (60%)
			5	53 (48%)	30 (21%)	21 (40%)
			6	33 (30%)	19 (17%)	14 (26%)
			7	45 (41%)	20 (18%)	25 (47%)
	Komabeginn =		7 1/2	24 (22%)	10 (9%)	14 (26%)
			8	40 (37%)	5 (5%)	35 (66%)
			8 1/2	52 (46%)	4 (4%)	48 (71%)
			9	45 (41%)	3 (2%)	42 (80%)
			9 1/2	45 (41%)	3 (2%)	39 (73%)
			10	56 (50%)	3 (2%)	53 (100%)
Nr. 8	3,2		1	124 (100%)	120 (100%)	4 (11%)
			2	131 (106%)	126 (105%)	5 (13%)
		19,2	3	51 (41%)	43 (36%)	8 (21%)

Kaninchen	Gew. in kg	Ins.Dos.	Std.	Hag.-J.	Wahre Gl. (in mg%)	Restred.
			4	49 (40%)	31 (26%)	18 (47%)
			5	36 (29%)	3 (2%)	33 (87%)
		Komabeginn=	5 1/2	33 (27%)	14 (12%)	19 (50%)
			6	35 (29%)	4 (3%)	31 (81%)
			6 1/2	24 (20%)	6 (5%)	18 (47%)
			7	13 (10%)	3 (2%)	10 (26%)
			7 1/2	54 (42%)	23 (20%)	31 (81%)
			8	45 (36%)	7 (6%)	38 (100%)
Nr. 9	3,4		1	108 (100%)	92 (100%)	16 (41%)
			2	120 (111%)	105 (114%)	15 (38%)
		20,4	3	52 (48%)	38 (41%)	14 (36%)
			4	40 (37%)	33 (36%)	7 (18%)
			5	40 (37%)	19 (21%)	21 (56%)
		Komabeginn =	5 1/2	36 (33%)	14 (15%)	22 (56%)
			6	40 (37%)	7 (8%)	33 (83%)
			6 1/2	41 (38%)	7 (8%)	34 (87%)
			7	44 (41%)	5 (5%)	39 (100%)
Nr. 10	3,3		1	104 (100%)	92 (100%)	12 (25%)
			2	125 (121%)	106 (114%)	19 (40%)
		19,8	3	58 (56%)	45 (50%)	13 (27%)
			4	46 (44%)	38 (41%)	8 (17%)
			5	37 (36%)	18 (20%)	19 (40%)
		Komabeginn =	5 1/2	33 (32%)	8 (9%)	25 (52%)
			6	44 (43%)	3 (3%)	41 (84%)
			6 1/2	51 (49%)	3 (3%)	48 (100%)
Nr. 11	3,7		1	103 (100%)	98 (100%)	5 (14%)
			2	124 (123%)	118 (120%)	6 (17%)
		22,2	3	56 (55%)	43 (44%)	13 (17%)
			4	38 (37%)	26 (26%)	12 (34%)
		Komabeginn =	4 1/2	35 (34%)	6 (6%)	29 (83%)
			5	35 (34%)	5 (5%)	30 (86%)
			5 1/2	35 (34%)	0 (0%)	35 (100%)
Nr. 12	3,3		1	100 (100%)	98 (100%)	8 (32%)
			2	111 (111%)	100 (108%)	11 (44%)
		19,8	3	40 (40%)	15 (16%)	25 (100%)
Dieses Tier war während			3 1/2	26 (26%)	7,5 (8%)	18,5 (74%)
des Komas auffallend ruhig.			4	31 (31%)	10 (11%)	21 (84%)

Kaninchen	Gew. in kg	Ins. Dos.	Std.	Hag.-J.	Wahre Gl. (in mg%)	Restred.
Es lag schließlich erschöpft und kraftlos am Boden, so daß d. Koma nach 2 Std. abgebrochen werden mußte. Trotzdem erfolgte wenige Minuten später der exitus letalis.			4 1/2	36 (36%)	11 (12%)	25 (100%)
			5	31 (31%)	11 (12%)	20 (80%)
			5 1/2	8 (8%)	3 (4%)	5 (20%) +
Nr. 13	3,3		1	103 (100%)	100 (100%)	3 (6%)
			2	149 (145%)	144 (144%)	5 (13%)
		19,8	3	113 (109%)	94 (94%)	19 (50%)
			4	101 (96%)	77 (77%)	24 (69%)
			5	81 (78%)	43 (43%)	38 (100%)
			6	61 (69%)	36 (36%)	25 (71%)
		Komabeginn =	6 1/2	31 (30%)	10 (10%)	21 (55%)
			7	34 (31%)	3 (3%)	31 (80%)
			7 1/2	30 (29%)	1 (1%)	29 (76%)
Nr. 14	3,0		1	85 (100%)	80 (100%)	5 (19%)
			2	83 (97%)	77 (96%)	6 (22%)
		18	3	42 (50%)	22 (28%)	20 (74%)
			4	35 (41%)	16 (20%)	19 (70%)
		Komabeginn =	4 1/2	28 (33%)	1 (1%)	27 (100%)
			5	27 (32%)	1 (1%)	26 (96%)
			5 1/2	20 (23%)	1 (1%)	19 (70%)
Nr. 15	3,2		1	110 (100%)	88 (100%)	22 (61%)
			2	124 (113%)	93 (106%)	31 (86%)
		19,2	3	55 (50%)	24 (27%)	31 (86%)
		Komabeginn =	3 1/2	38 (34%)	10 (11%)	28 (78%)
			4	37 (33%)	7 (8%)	30 (83%)
			4 1/2	42 (39%)	6 (7%)	36 (100%)
Nr. 16	3,5		1	124 (100%)	119 (100%)	5 (12%)
			2	140 (113%)	130 (109%)	10 (23%)
		21	3	72 (60%)	29 (24%)	43 (100%)
			4	38 (30%)	18 (15%)	20 (47%)
		Komabeginn =	5	29 (24%)	10 (8%)	19 (44%)
			5 1/2	34 (27%)	8 (7%)	26 (60%)
			6	30 (24%)	3 (2%)	27 (63%)
Nr. 17	3,8		1	97 (100%)	80 (100%)	17 (47%)
			2	114 (110%)	95 (119%)	19 (53%)
		22,8	3	44 (45%)	33 (41%)	11 (30%)
		Komabeginn =	3 1/2	24 (25%)	8 (10%)	16 (44%)

Kaninchen	Gew. in kg	Ins. Dos.	Std.	Hag.-J.	Wahre Gl. (in mg%)	Restred.
			4	40 (41%)	6 (8%)	34 (94%)
			4 1/2	26 (26%)	11 (14%)	15 (42%)
			5	44 (45%)	22 (28%)	22 (61%)
			5 1/2	40 (41%)	15 (19%)	25 (70%)
			6	44 (45%)	8 (10%)	36 (100%)
Nr. 18	3,6		1	87 (100%)	80 (100%)	7 (22%)
			2	113 (130%)	91 (108%)	22 (71%)
		21,6	3	63 (73%)	42 (53%)	21 (68%)
			4	53 (61%)	30 (37%)	23 (74%)
			5	36 (41%)	24 (30%)	12 (38%)
		Komabeginn =	6	35 (40%)	29 (37%)	6 (20%)
			6 1/2	38 (35%)	8 (10%)	30 (94%)
			7	35 (40%)	4 (5%)	31 (100%)
			7 1/2	12 (13%)	3 (4%)	9 (29%)
			8	10 (9%)	1 (1%)	9 (29%) +

Dieses Tier war ebenfalls sehr ruhig. Während des Komas lag es weit ausgestreckt am Boden. Nach zwei Stunden erfolgte die Glukoseinjektion. Es erholte sich zunächst gut. Dann jedoch lag es wieder kraftlos am Boden. Erneute Glukoseinjektion blieb erfolglos, es starb wenige Minuten später.

Nr. 19	3,2		1	115 (100%)	98 (100%)	17 (35%)
			2	126 (110%)	101 (103%)	25 (51%)
		19,2	3	17 (15%)	13 (13%)	4 (8%)
		Komabeginn =	3 1/2	49 (42%)	5 (5%)	44 (90%)
			4	43 (47%)	8 (8%)	35 (71%)
			4 1/2	54 (47%)	7 (7%)	47 (95%)
			5	45 (40%)	7 (7%)	38 (77%)
			5 1/2	52 (45%)	3 (3%)	49 (100%)
Nr. 20	4,0		1	100 (100%)	90 (100%)	10 (26%)
			2	113 (113%)	100 (111%)	13 (33%)
		Komabeginn =	3	25 (25%)	10 (11%)	15 (38%)
			3 1/2	40 (40%)	7 (8%)	33 (85%)
			4	35 (35%)	6 (7%)	29 (74%)
			4 1/2	35 (35%)	5 (6%)	30 (77%)
			5	42 (42%)	3 (3%)	39 (100%)
Nr. 21	3,2		1	110 (100%)	93 (100%)	17 (50%)
			2	126 (111%)	110 (120%)	16 (47%)
		19,2	3	62 (56%)	50 (54%)	12 (35%)
			4	62 (56%)	38 (40%)	24 (71%)

Kaninchen	Gew. in kg	Ins. Dos.	Std.	Hag.-J.	Wahre Gl. (in mg%)	Restred.
			5	55 (50%)	31 (33%)	24 (71%)
			6	49 (44%)	15 (17%)	34 (100%)
			7	35 (31%)	7 (7%)	28 (82%)
			7 1/2	30 (5%)	5 (5%)	25 (73%)
			8	35 (31%)	1 (2%)	34 (100%)
Nr. 22	3,3		1	110 (100%)	99 (100%)	11 (41%)
			2	119 (108%)	113 (113%)	6 (22%)
		19,8	3	62 (56%)	55 (55%)	7 (35%)
			4	60 (54%)	56 (56%)	4 (14%)
			5	51 (46%)	41 (41%)	10 (37%)
			6	45 (40%)	19,5 (20%)	25,5 (94%)
		Komabeginn =	6 1/2	31 (28%)	16 (31%)	15 (56%)
			7	32 (29%)	5 (5%)	27 (100%)
			7 1/2	30 (28%)	4 (4%)	26 (97%)
Nr. 23	3,8		1	118 (100%)	109 (100%)	9 (27%)
			2	134 (113%)	120 (110%)	14 (42%)
		22,8	3	52 (44%)	44 (40%)	8 (24%)
			4	36 (30%)	28 (25%)	8 (24%)
		Komabeginn =	5	22 (19%)	5 (5%)	17 (52%)
			5 1/2	20 (17%)	3 (3%)	17 (52%)
			6	30 (26%)	3 (3%)	27 (82%)
			6 1/2	30 (26%)	5 (5%)	25 (76%)
			7	35 (30%)	2 (2%)	33 (100%)
Nr. 24	3,6		1	113 (100%)	102 (100%)	11 (26%)
			2	118 (104%)	87 (85%)	31 (74%)
		21,6	3	45 (40%)	8 (8%)	37 (88%)
		Komabeginn =	3 1/2	20 (17%)	6 (6%)	14 (34%)
			4	34 (40%)	5 (5%)	29 (68%)
			4 1/2	29 (25%)	3 (3%)	26 (62%)
			5	38 (33%)	5 (5%)	33 (79%)
			5 1/2	33 (30%)	2 (2%)	31 (74%)
			6	45 (40%)	3 (3%)	42 (100%)
Nr. 25	3,4		1	119 (100%)	106 (100%)	13 (41%)
			2	147 (123%)	124 (117%)	23 (72%)
		20,4	3	87 (73%)	64 (60%)	23 (73%)
			4	58 (48%)	46 (44%)	12 (37%)
			5	58 (48%)	36 (34%)	22 (73%)

Kaninchen	Gew. in kg	Ins.Dos.	Std.	Hag.-J.	Wahre Gl. (in mg%)	Restred.
			6	33 (28%)	12 (11%)	21 (66%)
			6 1/2	39 (33%)	7 (7%)	32 (100%)
Nr. 26	3,7		1	100 (100%)	89 (100%)	11 (23%)
			2	119 (119%)	97 (109%)	22 (47%)
		22,2	3	57 (57%)	24 (26%)	33 (69%)
		Komabeginn =	4	17 (17%)	12 (13%)	5 (10%)
			4 1/2	21 (21%)	3 (3%)	18 (38%)
			5	49 (49%)	1 (1%)	48 (100%)
			5 1/2	44 (44%)	3 (2%)	41 (85%)
			6	28 (28%)	2 (2%)	26 (54%)
			6 1/2	6 (6%)	1 (1%)	5 (10%) +

Dieses Tier war bereits zu Beginn des Komas sehr unruhig; es schlug um sich, krampfte stark und verdrehte die Augen. Nach zwei Stunden wurde es ruhig und lag erschöpft am Boden, so daß das Koma abgebrochen werden mußte. Unmittelbar nach der letzten Blutentnahme exitus letalis.

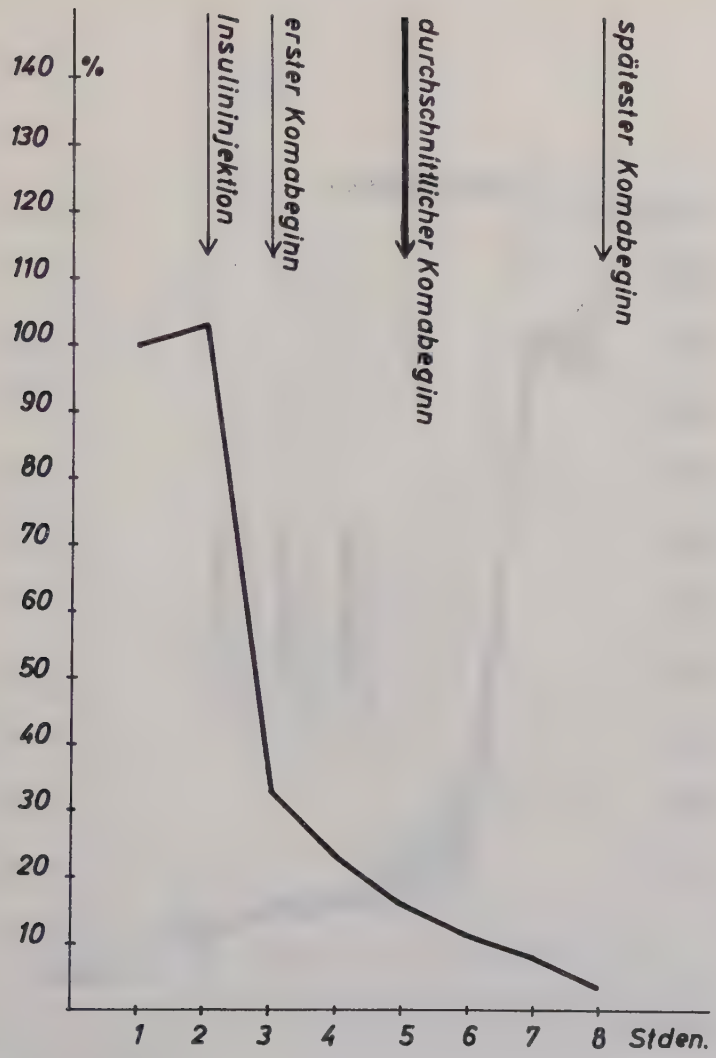


Abb. 1a:
Darstellung des "wahren" Blutzuckersturzes und der Blutzuckerdepression in % des Ausgangswertes als Mittelwertkurve von 26 Tierversuchen. Auf der Ordinate sind die Prozentwerte aufgetragen, auf der Abszisse die Stunden.

1. Stunde 100 %
2. Stunde 103 %
3. Stunde 33,4 %
4. Stunde 23 %
5. Stunde 16 %
6. Stunde 11 %
7. Stunde 8 %
8. Stunde 3,6 %

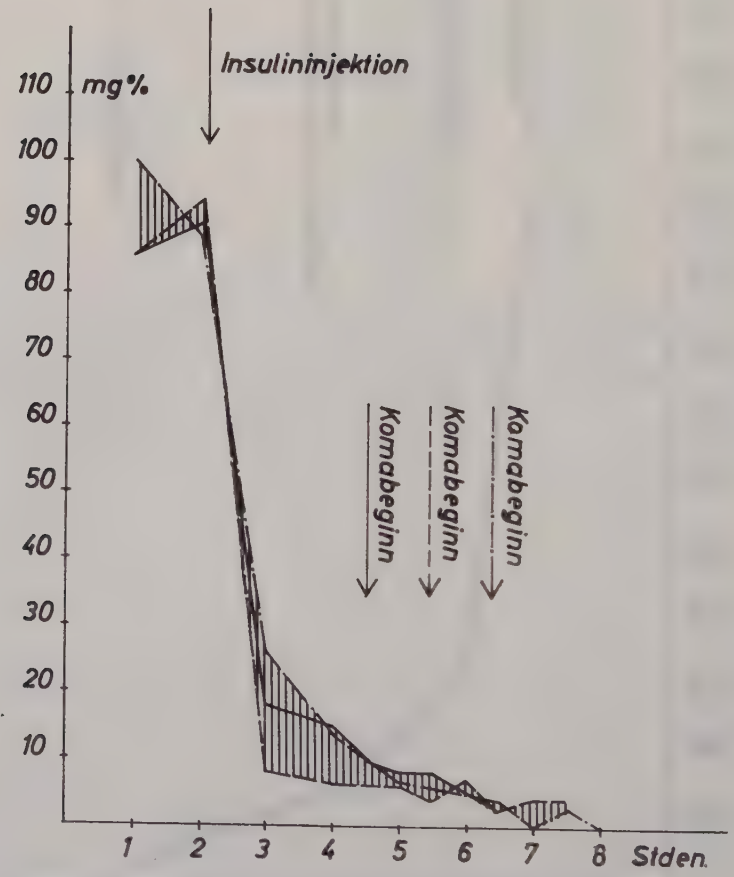


Abb. 1: (Kaninchen Nr. 1, Nr. 3, Nr. 5)
In dieser Abbildung wird das Verhalten der Glukoseoxydasewerte an Hand einer Variationskurve aus drei Versuchen dargestellt. Hierdurch wird das stetige Absinken der Werte nach Insulingaben deutlich.

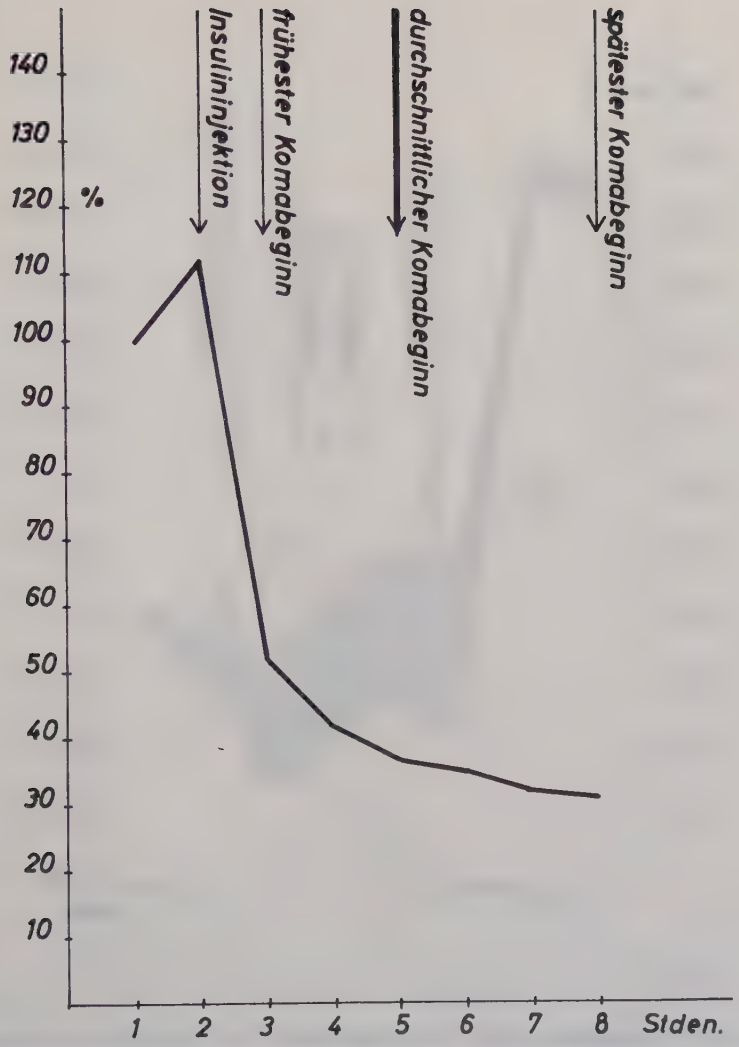


Abb. 2a:
Darstellung der Hagedorn-Jensen Werte in % ihres Ausgangswertes als Mittelwertekurve von 26 Tierversuchen. Auf der Ordinate sind die Prozentwerte aufgetragen, auf der Abszisse die Stunden.

1. Stunde: 100 %
2. Stunde: 112 %
3. Stunde: 52 %
4. Stunde: 42%
5. Stunde: 37 %
6. Stunde: 35 %
7. Stunde: 32 %
8. Stunde: 31 %

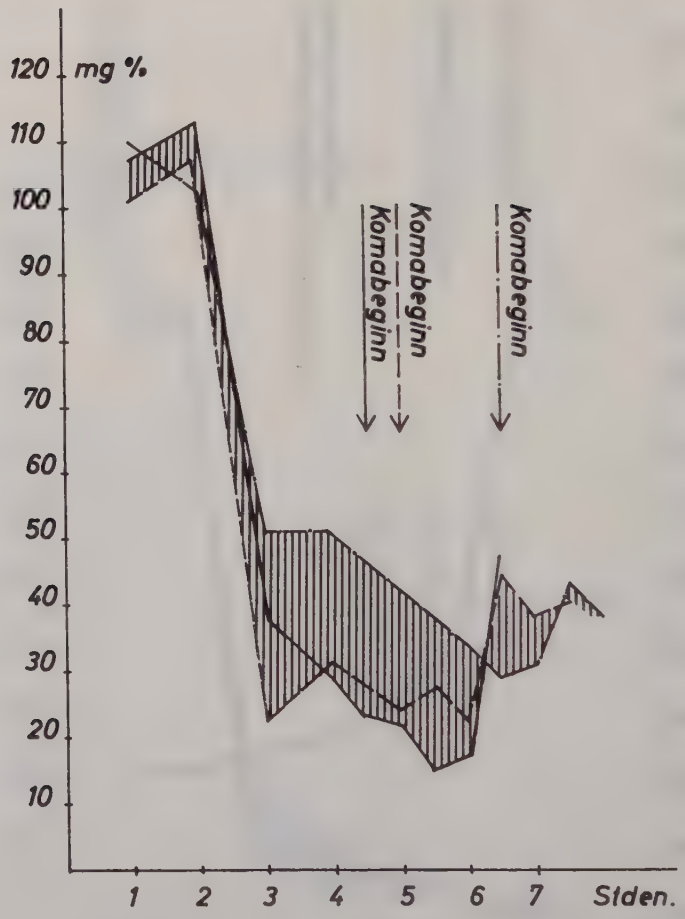


Abb. 2: (Kaninchen Nr. 1, Nr. 3, Nr. 5)
In dieser Variationskurve stellt sich das Verhalten der Summe aus wahrer Glukose und Restreduktion (Hagedorn-Jensen) dar. Im Gegensatz zu Abbildung 1 ist nach anfänglichem Absinken nach Komabeginn ein deutlicher Anstieg der Werte zu beobachten. Beim Vergleich der beiden Kurven fällt auf, daß im Gegensatz zur steigenden Tendenz der Werte in Abb. 2 ein Absinken der Kurve in Abb. 1 zu beobachten ist. Daraus ergibt sich als Differenz beider Kurven ein Anstieg der Restreduktion, der im Koma besonders ausgeprägt ist (dazu auch Abb. 3 und 4).

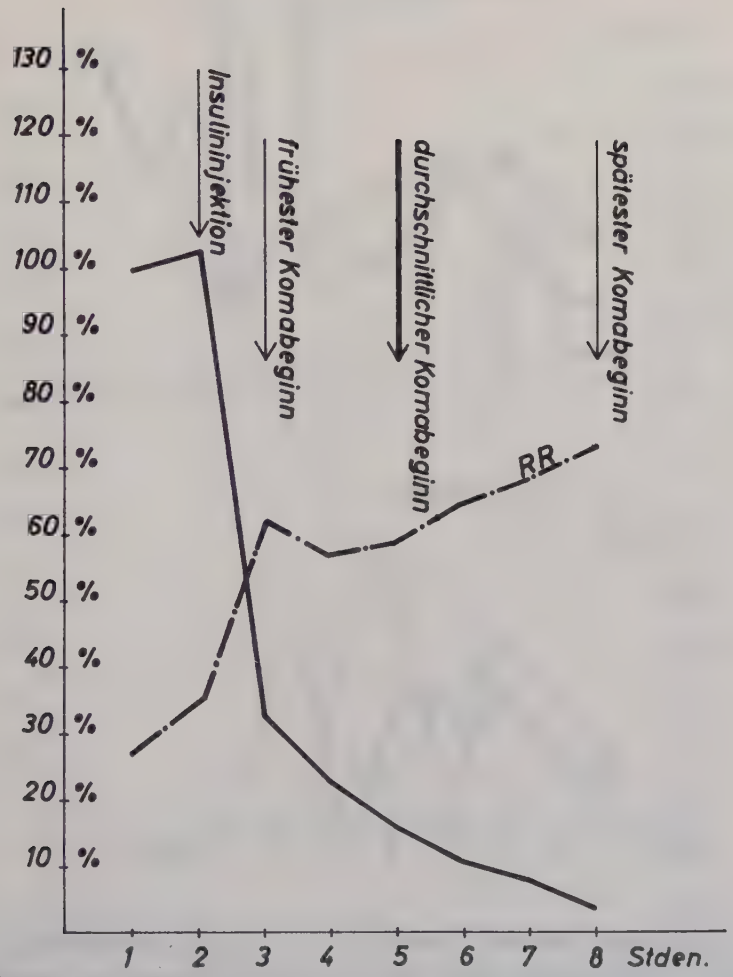
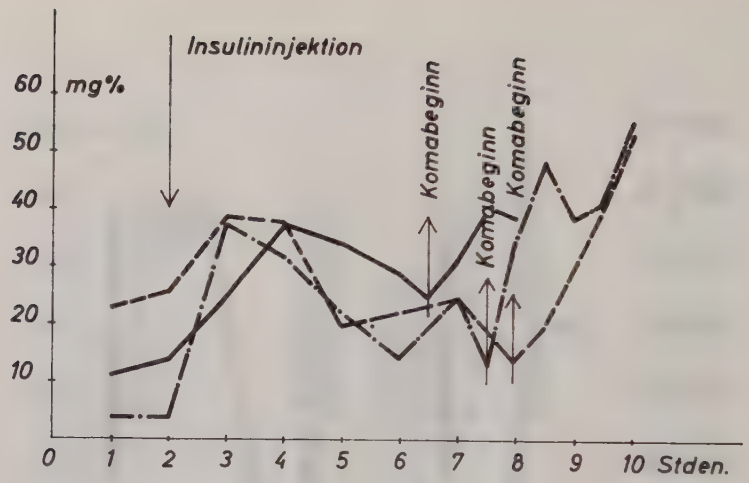


Abb. 3a:
Restreduktion in Prozent des Maximalwertes vor und nach Insulingabe und im Koma als Mittelwertskurve von 26 Tierversuchen. Um das gegenläufige Verhalten von "wahrer Glukose" und Restreduktion zu demonstrieren, wurde zusätzlich die Prozentkurve für die "wahre Glukose" in dieser Abbildung dargestellt.

Restreduktionswerte in % des Maximalwertes:

1. Stunde: 37 %
2. Stunde: 35 %
3. Stunde: 62 %
4. Stunde: 57 %
5. Stunde: 59 %
6. Stunde: 65 %
7. Stunde: 69 %
8. Stunde: 74 %



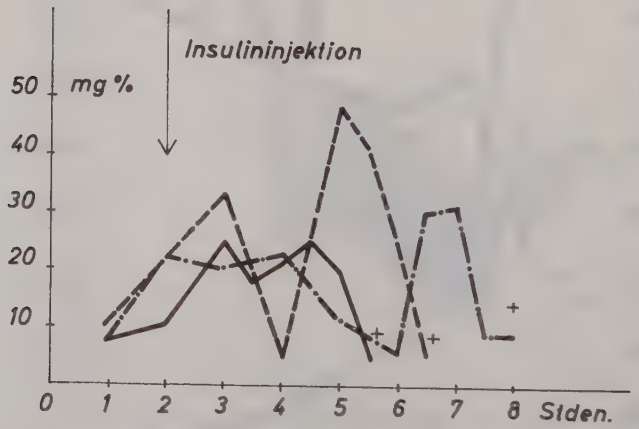


Abb. 3 und 4:
In den beiden oben stehenden Variationskurven wird das unterschiedliche Verhalten der Restreduktion im überlebten und im tödlichen Koma an Hand von je drei Versuchen dargestellt.

Abb. 3: Überlebtes Koma aus drei Tierversuchen.
Kaninchen Nr. 1 ————
" Nr. 4 ----------
" Nr. 7 -.-.-.-.-.-

Abb. 4: Tödliches Koma aus drei Tierversuchen.
Kaninchen Nr. 12 ————
" Nr. 18 -.-.-.-.-.-
" Nr. 26 ----------

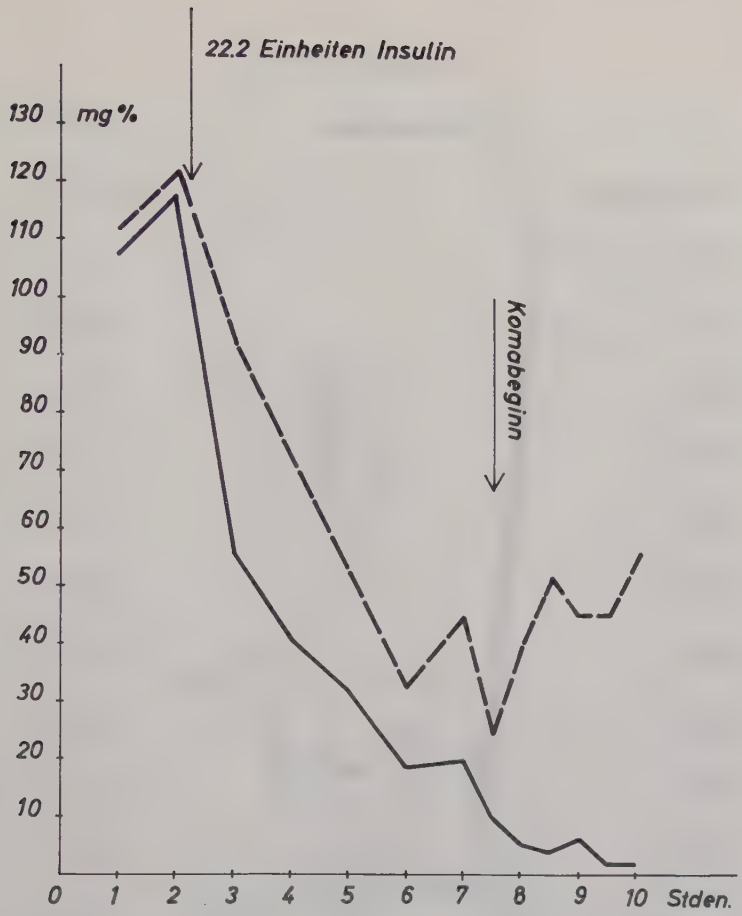


Abb. 5: (Kaninchen Nr. 7)
Das Verhalten des Glukosegehaltes im Blut bei einem Tier vor und nach der Insulininjektion und im Koma. Obere Kurve: Hagedorn-Jensen; untere: wahre Glukose. Auf der Ordinate sind die Glukosewerte in mg% aufgetragen, auf der Abszisse die Stunden. Die beiden ersten Werte beruhen auf Nüchternblutentnahmen. 5 1/2 Stunden nach der Insulininjektion tritt der erste Krampfanfall auf. In diesem Fall gelang es, das Koma 3 Stunden zu erhalten. Dann allerdings erfolgte 2 Mal eine Glukoseinjektion, da der Zustand des Tieres sehr schlecht war. Bemerkenswert ist die absolute und relative Zunahme der "Restreduktion" gegenüber den Nüchternwerten.

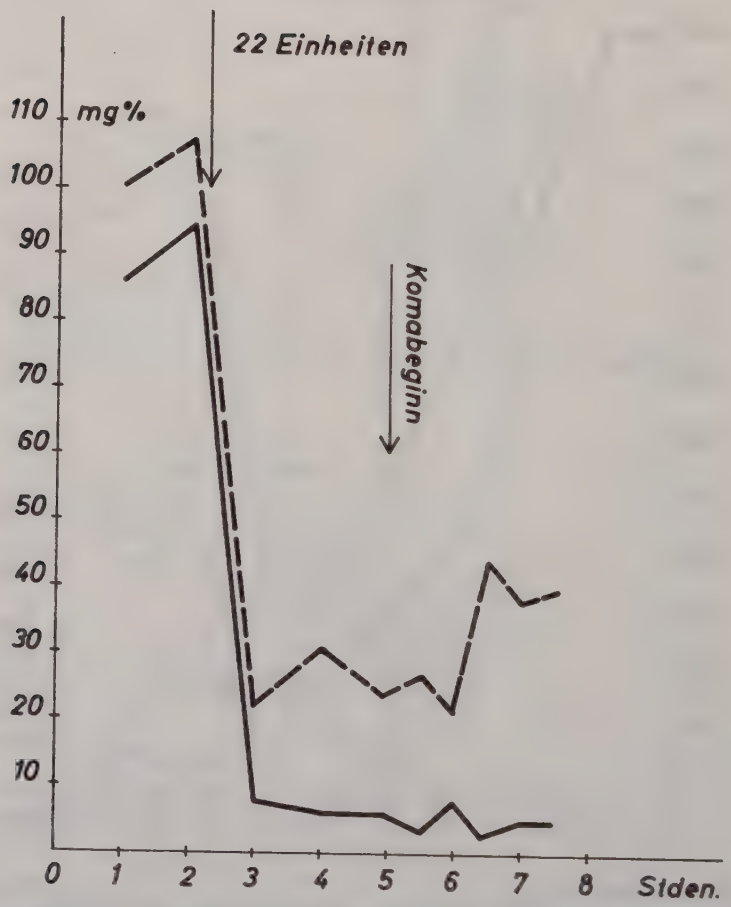


Abb. 6; (Kaninchen Nr. 3)
Die Beschreibung gilt wie für die vorherige Darstellung. Knappe drei Stunden nach der Insulininjektion erster Krampfanfall. Der Zustand des Kaninchens war auffallend schlecht. Es hatte sich seit dem letzten Versuch vor 7 Tagen in seinem Verhalten stark verändert; es fraß schlecht und war äußeren Reizen gegenüber teilnahmslos. Nach 2 1/2-stündigem Koma erfolgte die Glukoseinjektion. Das Tier erholte sich allmählich.

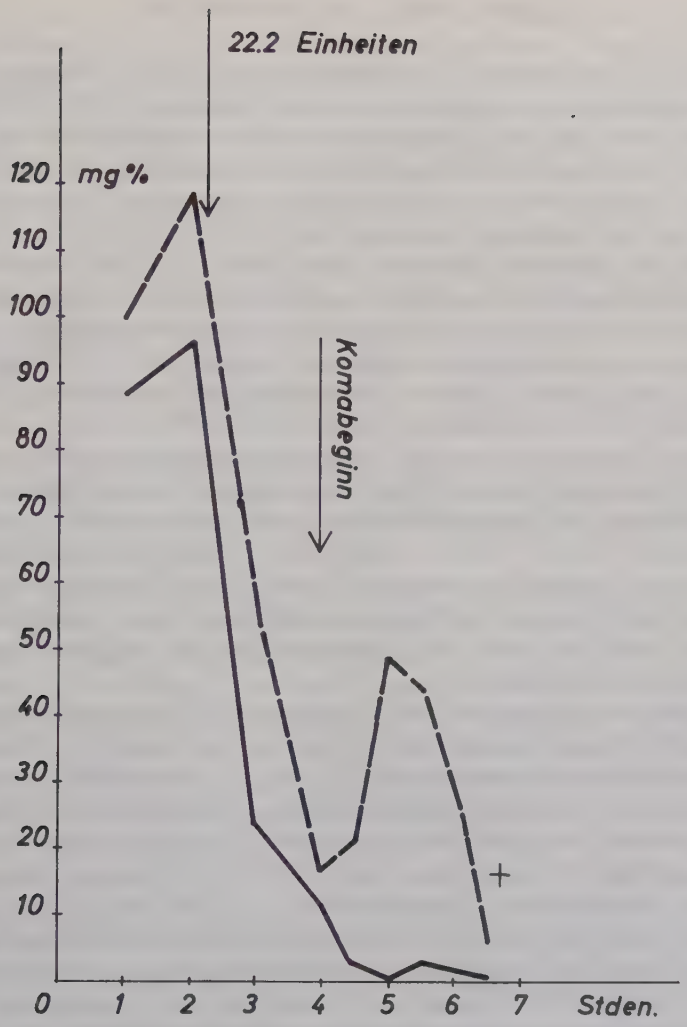


Abb. 7: (Kaninchen Nr. 26)
Das Verhalten des Glukosegehaltes im Blut bei einem Tier vor und nach der Insulininjektion und im Koma (siehe Abb. 5). Dieses Kaninchen war nur einmal im Versuch und starb plötzlich nach knapp 2-stündigem Koma. Auffallend ist der starke Anstieg der Hagedorn-Jensen-Kurve 3 Stunden nach der Insulingabe. Es war sehr häufig der Fall, daß kurz ante exitum die "Restreduktion" signifikant anstieg, während die "wahre" Glukose nur noch minimal vorhanden war.

BESPRECHUNG der ERGEBNISSE

Durch die neue Methode der Bestimmung der "wahren" Glukose mit Hilfe der für d(+)Glukose spezifischen Glukoseoxydase konnte ein viel tieferer Einblick in die Pathophysiologie des hypoglykämischen Komas gewonnen werden als bisher mit der heute als veraltet anzusehenden Blutzuckerbestimmung nach Hagedorn-Jensen. Doch leistete auch diese Methode unentbehrliche Dienste, da - wie bereits in der Einleitung angedeutet - die Differenz zwischen den nach ihr und den mit der Glukoseoxydasemethode errechneten Werten die sogenannte "Restreduktion" ergibt. Wir verstehen darunter sämtliche im Blut vorkommenden Zucker außer der d(+)Glukose, sowie sonstige reduzierende Substanzen; wir zählen dazu vor allem: Aminosäuren, Glutathion, Ascorbinsäure, Adenylsäure, Glucuronsäure sowie Fructose, Mannose, Brenztraubensäure und Adenosintriphosphorsäure. Diese Werte der sogenannten "Restreduktion" verhalten sich - wie unten noch genauer ausgeführt werden soll - häufig geradezu entgegengesetzt zu den Glukosewerten, so daß mit der Methode nach Hagedorn-Jensen jeweils nur ein sehr verschleiertes Bild von dem wirklichen Geschehen im hypoglykämischen Koma vorgetäuscht wurde. Die etwas umständliche aufsteigende Papierchromatographie ergab nur wenig höhere Werte als die durch die Glukoseoxydasemethode gewonnenen Ergebnisse, was durch die im Papier enthaltenen, reduzierenden Substanzen hinreichend erklärt wird. Die Genauigkeit der Glukoseoxydasemethode war also völlig ausreichend.

Als Folge der Insulingaben von 6 Einheiten pro kg Körpergewicht sank der Glukosespiegel bei den Versuchskaninchen in der ersten Stunde im Durchschnitt auf ein Drittel des Ausgangswertes steil ab (Abb. 1). Ein Abweichen von dieser Regel konnte in keinem Fall festgestellt werden. Die Blutzuckerkurve sank dann - flacher werdend - stetig ab, bis nach durchschnittlich drei Stunden bei etwa 15 % des Ausgangswertes das Koma eintrat. Die Kurve ließ dann in einigen Fällen einen rasch vorübergehenden Anstieg erkennen (z.B. Fall Nr. 4, 7, 8, 9). Diese Tatsache, wie auch der bei allen Tieren beobachtete Blutzuckeranstieg nach der Fesselung, ist auf eine Erregung des Adrenergischen Systems zurückzuführen. Bei der Fesselung wird diese Erregung von außen bewirkt; bei dem Beginn der Hypoglykämie handelt es sich um eine reaktive Adrenalinausschüttung, die aber - was den Blutzucker angeht - bald wieder durch das stärker wirksame Insulin durchbrochen wird.

Im Koma wurde ein um teilweise über 95 % - vereinzelt sogar bis 100 % (Fall Nr. 1, 2, 11 usw.) - verminderter Glukosespiegel über mehrere Stunden von dem hinsichtlich eines Glukosemangels so empfindlichen Gehirn folgenlos überstanden. Das schien uns eindeutig für das Vorhandensein von Substanzen zu sprechen, die im Notfall zumindest vorübergehend für die Ernährung der empfindlichen Ganglienzellen ausreichen. Keines von den gestorbenen Tieren (Nr. 12, 18, 26) erreichte einen Glukosewert von 0mg%, ein Wert, der von anderen Tieren

folgenlos überstanden wurde. Doch war bei diesen drei Versuchstieren präterminal ein signifikantes Absinken der "Restreduktion" festzustellen. Hiernach lag es nahe, die zunächst hypothetischen Substanzen, die die Glukose im Gehirnstoffwechsel als Verbrennungssubstrat zu vertreten scheinen, in der Restreduktion zu vermuten. Wie die Glukose, so wurden in etwas stärkerem Maße auf Fesselungsreiz auch die Substanzen der Restreduktion vermehrt im Blute angetroffen. Nach der Insulininjektion verdoppelten sie sich nahezu innerhalb einer Stunde. Die Glukose verminderte sich in der gleichen Zeit um zwei Drittel (Abb. 3a). Ein deutlicher Zusammenhang mit dem Beginn der Insulinwirkung war also sichergestellt. Andererseits folgte mit Komabeginn eine deutliche Zunahme der Restreduktion. Das geht übereinstimmend aus allen Einzelversuchen deutlicher als aus der Mittelwertstabelle 3a hervor. Dieser Anstieg war aber nach einer Stunde immer von einem leichten Rückgang der Werte gefolgt, als kämen nun gewisse Gegenregulationen ins Spiel.

Blutzucker- und Restreduktionskurve verlaufen also auffallend genau gegenläufig. Ein Anstieg der Restreduktion wird offenbar durch den Fesselungsreiz verursacht (Abb. 3a), noch deutlicher aber durch die Insulininjektion und den Komabeginn (Einzelversuche und Abb. 3).

Bei dem Versuch einer Deutung der Zunahme der Restreduktion nach Fesselung und im Komabeginn drängt sich die Vermutung auf, daß es sich wie bei der reaktiven Blutzuckerausschüttung um eine Erregung des adrenergischen Systems handelt. Bekanntlich ruft dieses Reaktionen hervor, die den Körper zum Überstehen momentaner, extremer Belastungen befähigen. Dazu gehört auch - wie nach dem Fesselungsreiz - das Anheben des Glukosespiegels. Diese Reaktion wird allerdings im Komabeginn durch das Insulin verhindert. Als Ersatz für die fehlende Glukose erfolgt aber ein eklatanter Anstieg der Restreduktion. Dadurch werden dem Gehirn an Stelle der Glukose lebenswichtige Metaboliten zugeführt. Für diese Deutung spricht auch, daß die drei Fälle, bei denen die Restreduktion deutlich absank, plötzlich starben. Man könnte einwenden, dass das Ansteigen der Restreduktion als Reaktion auf die Insulininjektionen nicht durch vegetative Regulationen erklärbar sei. Doch ist das Insulin - im Hinblick auf den Stoffwechsel - bis zu einem gewissen Grad ein Vagotonikum. Eine hohe Insulindosis von 6 Einheiten pro kg Körpergewicht vermag also über eine starke, sympathikotone Gegenregulation einen Anstieg der Restreduktion hervorzurufen. Das dreifache Ansteigen der Restreduktion wäre so in allen Fällen als eine Notfallsfunktion des erregten Sympathikus aufzufassen. Es ist nicht anzunehmen, daß es sich um ein vermehrtes Anfallen von Schlackenstoffen im Stress handeln könnte. Die leichten Remissionen, die einen besonders steilen Anstieg der Kurve in kurzem Abstand folgen, sprechen zu sehr für einen Reglermechanismus. Lediglich die Möglichkeit einer Gegenregulation - z.B. durch Hypophyse oder Nebennieren - ist nicht sicher auszuschließen. Durch die enge Verflechtung von vegetativem Nervensystem und endokrinen Drüsen durfte das auch sicher schwer zu eruieren sein.

Schließlich stellte sich noch die Frage, ob die Substanzen der Restreduktion einen Einfluß auf den Beginn, die Heftigkeit und die Folgen des Koma hypoglykämicum haben. Dabei ist davon auszugehen, daß der Eintritt des Komas in keiner gleichbleibenden Korrelation zum Abfall und dann zum kompensatorischen Mehranstieg der Restreduktion stand, wohl aber eine klare Beziehung zur Tiefe des wahren Blutzuckergehaltes zu erkennen ist. Und zwar sahen wir in allen Fällen nach stetiger Verminderung der wahren Glukose bei einem zuvor nicht erreichten Grenzwert von durchschnittlich nur 15 % des Glukoseausgangswertes das Koma eintreten. Das deckt sich mit der klassischen und allgemein bekannten Erkenntnis, daß das Koma eine eindeutige Folgeerscheinung des Glukosemangels im Gehirn ist. Allerdings läßt sich im Beginn des Komas in der Regel auch ein gewisser Abfall der Restreduktionswerte nachweisen. Der dann folgende, oben ausführlich besprochene reaktive Anstieg der Restreduktionswerte vermochte aber - selbst in Fällen mit extrem hohen Restreduktionswerten - in keinem Falle zu bewirken, daß die Tiere aus dem Koma erwachten, wie das regelmäßig nach Glukoseinjektionen der Fall ist. Andererseits scheint der reaktive Anstieg der Restreduktion - wenn er schon nicht genügt, um unsere Versuchstiere vor dem hypoglykämischen Koma zu bewahren - doch einen tödlichen Ausgang des Komas verhindern zu können. Die Beobachtung, daß trotz regelrechten Anstiegs der Restreduktion im Koma einige Versuchstiere nach der Glukosezufuhr noch längere Zeit apathisch blieben (posthypoglykämisches Syndrom), läßt vermuten, daß der kompensatorische Anstieg der Restreduktion nicht einmal einen bleibenden, posthypoglykämischen Cerebralschaden zu verhüten vermag.

Hier darf allerdings der schon in der Einleitung angeführte Fall eines jungen Diabetikers nicht unerwähnt bleiben, der während sechs Stunden bei einem Blutzuckergehalt von 0 mg% keinerlei Störungen aufwies (Rabinowitsch und Peters). Möglicherweise haben diesen jungen Mann tatsächlich seine Metaboliten nicht nur vor dem Tode, sondern auch vor der Bewußtlosigkeit bewahrt.

Die Versuchsergebnisse in dieser Arbeit unterstreichen die Notwendigkeit, die Blutzuckerbestimmungsmethode nach Hagedorn-Jensen durch die enzymatische zu ergänzen. Die Stichhaltigkeit der Glukoseoxydasewerte - durch die Papierchromatographie bewiesen - sollte daher in der Klinik ausgenutzt werden. Ein gewisser Wert kommt der Methode nach Hagedorn-Jensen wohl hauptsächlich noch in der Bestimmung der Restreduktion zu; wenn natürlich auch für dieses Problem die weitere Bestimmung der Einzelkomponenten entscheidend ist.

Auch ist es sicher angebracht, bei allen therapeutischen Maßnahmen des Insulinkomas - insbesondere allen prolongierten Fällen - Faktoren der Restreduktion reichlich zuzuführen, was ja bereits teilweise gebräuchlich ist (Adenosintriphosphorsäure, Glutaminsäure, Ascorbinsäure) und an unserer Klinik in drei Fällen Erfolg zu haben schien.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde bei 26 Kaninchen das Verhalten aller reduzierenden Substanzen im Blut nach der Methode von Hagedorn-Jensen untersucht, die Höhe des wahren Blutzuckers mit Hilfe der Glukoseoxydasemethode. Die Bestimmungen erfolgten vor und nach der Insulininjektion und im Koma. 6 Einheiten Insulin (Hoechst klar, Depot) wurden jeweils pro kg Körpergewicht verabreicht. Durch Ermittlung der Differenzen zwischen den Hagedorn-Jensen-Werten und den wahren Glukosewerten war es möglich, auch die Größe der Restreduktion während des Ablaufes des experimentellen Insulinkomas zu verfolgen.

Das hypoglykämische Koma trat im Durchschnitt nach drei Stunden bei etwa 15 % des Ausgangswertes der wahren Glukose ein. Es wurde teilweise über mehrere Stunden ein um 95 - 100 % herabgesetzter Blutzuckerspiegel folgenlos vertragen. Die in dieser geringen Menge für den Stoffwechsel sicher nicht mehr bedeutsame Glukose mußte durch andere Stoffe ersetzt worden sein. Die Beobachtung der sogenannten "Restreduktion" ergab folgende Aufschlüsse:

1. Nach der Fesselung der Versuchstiere paralleler Anstieg der wahren Glukose und Restreduktion.
2. Im Anschluß an die Insulininjektion steigt die Restreduktion spiegelbildlich zum Abfall der Blutglukose an. Der Anstieg der Restreduktion wird in beiden Fällen auf eine adrenergische Gegenregulation bezogen.
3. Drei Versuchstiere starben im Koma. Bei allen dreien fiel die Restreduktion präterminal signifikant ab, während der Glukosespiegel noch höher blieb als bei einigen anderen Tieren, die den Versuch folgenlos überstanden. Die Substanzen, die im Koma als Verbrennungssubstrat an Stelle der Glukose treten können, gehören daher mit großer Wahrscheinlichkeit zur Fraktion der sogenannten Restreduktion.
4. Eine Beeinflussung des Komabeginns und der Komatiefe durch besonders hohe oder besonders tiefe Restreduktionswerte konnte in keinem Fall beobachtet werden. Einige Tiere blieben nach Beendigung des Versuchs apathisch und reagierten wenig auf Umweltreize. Das posthypoglykämische Syndrom, möglicherweise ein posthypoglykämischer Cerebralschaden, wird also durch den kompensatorischen Anstieg der Restreduktionswerte nicht verhütet.
5. Als Schlußfolgerung aus unseren Versuchsergebnissen empfehlen wir daher bei der Therapie des Koma hypoglykämicum zusätzlich Substanzen der Restreduktion in dem Verhältnis zu geben, in dem sie im menschlichen Blute vorhanden sind. Wir glauben, daß durch diese Maßnahme besonders auch die immer noch hohe Todesrate beim therapeutischen Insulinkoma in der Psychiatrie von über 1 % entscheidend gemindert werden kann.

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Professor Dr. F. Erbslöh.

LITERATUR

BERGMANN, v. G., FREY, W., SCHWIEGK, H. "Stoffwechselkrankheiten" (Handbuch der Inneren Medizin) 4. Auflage: 2, Springer Verlag Berlin. Göttingen. Heidelberg. 1955.

BODECHTEL, G. Der Hypoglykämische Schock und seine Wirkung auf das ZNS.; zugleich ein Beitrag zu seiner Pathogenese. Deutsch. Archiv. für klin. Med. 175, 188 (1933).

DUNCAN, G.G. Diseases of Metabolism, Philadelphia u. London, W.B. Saunders Company (1958).

ERBSLÖH, F. Der Glukoseverbrauch des Gehirns und seine Abhängigkeit von der Leber. Arch. für Psychiatrie u. Zeitschr.f.d.ges. Neurologie 196, 611-626 (1958).

ERBSLÖH, F. Fortschritte in der Pathologie der cerebralen Hypoglykämiefolgen (unter besonderer Berücksichtigung neuerer stoffwechsel- und neuro-histo-pathologischer Untersuchungen. Fortschr. Neurol. 17, 412 (1949).

GEIGER, A. Correlation of brain metabolism and function by use of brain perfusion methods in situ. Physiol.Rev. 38, 1 (1958).

HÖPKER, W. Die Wirkung des Glukosemangels auf das Gehirn. VEB Georg Thieme Verlag, Leipzig, 1954.

Mc ILLWAIN, H. Biochemistry and the ZNS. J.u.A. Churchill, Ltd., 104 Gloucester Place, W. 1, London (1955).

PENTSCHEW, A. Mangelerkrankungen; endogene Vergiftungen. Handbuch der speziellen pathol. Anatomie u. Histologie (Henke, Lubarsch, Rössle), Springer Verlag 13 B (1958).

LEBENSLAUF

Als Tochter des Arztes Dr. med. Gerhard Karehnke und seiner Ehefrau Magda, geb. Kleinwort, wurde ich am 14. Februar 1935 in Danzig-Langfuhr geboren.

Meine ersten drei Grundschuljahre verbrachte ich in meiner Heimatstadt. Im Januar 1945 mußte unsere Familie Danzig verlassen; wir flüchteten nach Wedel bei Hamburg, wo meine Eltern auch heute noch leben. In Wedel beendete ich meine Grundschulzeit 1947 und wechselte auf das Neusprachliche Ludwig Meyn-Gymnasium in Uetersen/Holstein um, wo ich am 17.2.1956 die Reifeprüfung bestand.

Mein Medizinstudium begann ich in Hamburg. Im Oktober 1958 bestand ich mein Physikum in Tübingen. Ich setzte meine klinischen Semester in Innsbruck, München und Heidelberg fort. An der Universität Heidelberg bestand ich am 15. Dezember 1961 mein Staatsexamen mit der Gesamtnote "gut".

Seit dem 1. Februar 1962 arbeite ich als Medizinalassistentin im Unfallkrankenhaus Murnau und beabsichtige, bis Ende Juli dort zu bleiben.